

08. 7. 2004

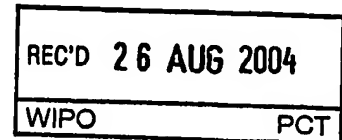
日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月10日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-194798  
[ST. 10/C]: [JP2003-194798]



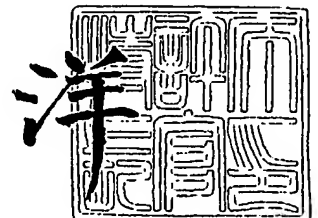
出 願 人  
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



**【書類名】** 特許願

**【整理番号】** H15-1236K5

**【提出日】** 平成15年 7月10日

**【あて先】** 特許庁長官殿

**【国際特許分類】** A61K 9/20

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 茨城県稲敷郡阿見町阿見 4 0 4 1 協和醗酵工業株式会社  
社 食品開発研究所内

**【氏名】** 原 孝博

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 茨城県稲敷郡阿見町阿見 4 0 4 1 協和醗酵工業株式会社  
社 食品開発研究所内

**【氏名】** 木村 正男

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 茨城県稲敷郡阿見町阿見 4 0 4 1 協和醗酵工業株式会社  
社 食品開発研究所内

**【氏名】** 酒井 康

**【特許出願人】**

**【識別番号】** 000001029

**【氏名又は名称】** 協和醗酵工業株式会社

**【代表者】** 松田 譲

**【手数料の表示】**

**【予納台帳番号】** 008187

**【納付金額】** 21,000円

**【提出物件の目録】**

**【物件名】** 明細書 1

**【物件名】** 要約書 1

**【物件名】** 図面 1

**【ブルーフの要否】** 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 錠剤およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を打錠して得られる錠剤であって、該混合物重量の 70 重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤。

【請求項 2】 さらに滑沢剤を含む請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 3】 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を打錠して得られる錠剤であって、該混合物には滑沢剤を含有せず、該混合物重量の 70 重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であり、滑沢剤が錠剤の表面に塗布されていることを特徴とする錠剤。

【請求項 4】 さらに糖類を含む請求項 1～3 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 5】 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる 1 成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求項 4 記載の錠剤。

【請求項 6】 さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる 1 成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する請求項 1～5 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 7】 活性成分が、ビタミン類、アミノ酸、アミノ酸誘導体、カロチノイド、植物抽出物および健康食品素材からなる群より選ばれる 1 成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求項 1～6 のいずれか一項記載の錠剤。

【請求項 8】 シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、または $\gamma$ -シクロデキストリンである請求項 1～7 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 9】 錠剤が口腔内速崩壊錠である請求項 1～8 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 10】 口腔内で 40 秒以内に崩壊する請求項 1～9 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 11】 錠剤硬度が 3 kg 以上である請求項 1～10 のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 12】 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を混合し混合物を得て、ついで該混合物を圧縮成型して錠剤を製造する方法において、該混合物重量の 70 重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤の製造方法。

【請求項 13】 該混合物が、さらに滑沢剤を含む請求項 12 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 14】 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を混合し混合物を得て、ついで該混合物を杵臼を用いて圧縮成型して錠剤を製造する方法において、該混合物は滑沢剤を含有せず、該混合物重量の 70 重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であり、該混合物を圧縮成型するに際し、滑沢剤が塗布された杵臼を用いて打錠することを特徴とする錠剤の製造方法。

【請求項 15】 混合物が、さらに糖類を含む請求項 12～14 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 16】 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる 1 成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求項 15 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 17】 混合物が、さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる 1 成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する請求項 12～16 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 18】 活性成分が、ビタミン類、アミノ酸、アミノ酸誘導体、カロチノイド、植物抽出物および健康食品素材からなる群より選ばれる 1 成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求項 12～17 のいずれか一項記載の錠剤の製造方法。

【請求項 19】 シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、または $\gamma$ -シクロデキストリンである請求項 12～18 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 20】 錠剤が口腔内速崩壊錠である請求項 12～19 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 21】 錠剤が口腔内で 40 秒以内に崩壊する錠剤である請求項 12～20 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 22】 錠剤硬度が 3 kg 以上である請求項 12～21 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

錠剤は携帯が容易であり、服用時に服用量を計測することなく一定量を服用することが出来る等の利点を有するが、一般にシロップ剤などに比べて服用しづらいという欠点を有する。特に嚥下力が弱い高齢者や小児の場合、飲み込みにくい、咽頭、食道につかえる等の理由から服用を敬遠する人も多い。

【0003】

一般に錠剤を服用する場合は水を必要とし、高齢者や小児では、服用に大量の水を必要とする。

近年、このような問題を解決するため、水なしでも服用できる口腔内速崩壊錠がいくつか開示されている。

シクロデキストリンは、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、または $\gamma$ -シクロデキストリンのいずれかであるかによって、6、7、または8個のグルコース単位を含む環状分子であり、特に種々の化合物の可溶化および安定化特性について検討されてきた。また、種々のシクロデキストリン誘導体が知られている。

## 【0004】

粉末のシクロデキストリン誘導体を他の賦形剤と錠剤化することにより錠剤の崩壊性を改善できることが報告されている（非特許文献1）。該文献で使用されているシクロデキストリン誘導体は $\beta$ -シクロデキストリンがグリセロールエステル鎖で架橋されたものであり、 $\beta$ -シクロデキストリン含量が約50%の粉体であり、該文献には、崩壊時間が22.5分であった微結晶セルロース単独の錠剤に該粉体を少量（2.5%）添加することにより崩壊時間を1.7分までに減少することが記載されている。

## 【0005】

しかしながら、シクロデキストリン添加が崩壊時間に及ぼす効果は、該粉体のシクロデキストリン含量が2.5～50%になるまではほぼ同様であり、またシクロデキストリン50%以上の添加効果については何ら開示されていない（非特許文献1の図6参照）。

微結晶セルロースのような錠剤用賦形剤と $\beta$ -シクロデキストリンのような結合剤を含む直接錠剤形成助剤が開示されている（特許文献1）。具体的な結合剤の含量は2～40重量%であることが記載されている。該特許文献記載の賦形剤と結合剤の混合物は、優れた錠剤特性を示し、特に流動性が高く、低圧下で大きな圧縮性を示し、優れた崩壊特性を有し、錠剤の硬度を高めると共に摩損度を低下させるという点で優れていることが記載されている。

## 【0006】

単糖類及び二糖類並びにそれらの糖アルコールからなる糖類に、シクロデキストリン類が完全に溶解した溶液を噴霧塗布し、造粒して得られる造粒物、並びに該造粒物に由来する圧縮錠剤が開示されている（特許文献2）。シクロデキストリン類を完全に溶解した溶液状態で成形性の低い糖類に添加または噴霧し乾燥するため、比較的少ない量でシクロデキストリン類を糖類の表面に均一に分散でき、適度な硬度と速やかな崩壊性を有する錠剤が得られることが開示されており、具体的なシクロデキストリン含量は、0.5～10重量%であることが開示されている。

## 【0007】

少ししか水溶性でない薬物化合物、シクロデキストリン、生理学的に許容しうる水溶性の酸、および生理学的に許容しうる水溶性有機ポリマーを含有する医薬組成物が開示されている（特許文献3）。シクロデキストリンは、5～70重量%含有することが開示されているが、少ししか水溶性でない薬物化合物の生物学的吸収を改善するものであり、錠剤の崩壊性に関しては記載も示唆もなく、従って該錠剤は速崩壊性に関するものではない。

**【0008】****【特許文献1】**

特開平5-339197号

**【0009】****【特許文献2】**

特開2002-255796号公報

**【0010】****【特許文献3】**

特表2002-511073号公報

**【0011】****【非特許文献1】**

ケミカル・アンド・ファルマシューティカル・ブリティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 32 (2), 665 (1984)

**【0012】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤およびその製造方法を提供することである。

**【0013】****【課題を解決するための手段】**

本発明者は、シクロデキストリンおよびその誘導体を71重量%以上含有する錠剤が、予想を超えた口腔内速崩壊性を有することを見だし本発明を完成させた。

本発明は、以下の(1)～(22)に関する。

## 【0014】

(1) 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を打錠して得られる錠剤であって、該混合物重量の70重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤。

(2) さらに滑沢剤を含む前記(1)記載の錠剤。

## 【0015】

(3) 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含む混合物を打錠して得られる錠剤であって、該混合物には滑沢剤を含有せず、該混合物重量の70重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であり、滑沢剤が錠剤の表面に塗布されていることを特徴とする錠剤。

## 【0016】

(4) さらに糖類を含む前記(1)～(3)のいずれかに記載の錠剤。

(5) 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(4)記載の錠剤。

(6) さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含む前記(1)～(5)のいずれかに記載の錠剤。

## 【0017】

(7) 活性成分が、ビタミン類、アミノ酸、アミノ酸誘導体、カロチノイド、植物抽出物および健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(1)～(6)のいずれか一項記載の錠剤。

(8) シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、または $\gamma$ -シクロデキストリンである前記(1)～(7)のいずれかに記載の錠剤。

## 【0018】



(9) 錠剤が口腔内速崩壊錠である前記(1)～(8)のいずれかに記載の錠剤。

(10) 口腔内で40秒以内に崩壊する前記(1)～(9)のいずれかに記載の錠剤。

(11) 錠剤硬度が3kg以上である前記(1)～(10)のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠。

#### 【0019】

(12) 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を混合し混合物を得て、ついで該混合物を圧縮成型して錠剤を製造する方法において、該混合物重量の70重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤の製造方法。

(13) 該混合物が、さらに滑沢剤を含む前記(12)記載の錠剤の製造方法。

#### 【0020】

(14) 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を混合し混合物を得て、ついで該混合物を杵臼を用いて圧縮成型して錠剤を製造する方法において、該混合物は滑沢剤を含有せず、該混合物重量の70重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であり、該混合物を圧縮成型するに際し、滑沢剤が塗布された杵臼を用いて打錠することの特徴とする錠剤の製造方法。

#### 【0021】

(15) 混合物が、さらに糖類を含む前記(12)～(14)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(16) 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(15)記載の錠剤の製造方法。

#### 【0022】

(17) 混合物が、さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意

に組み合わされた複数の成分を含有する前記(12)～(16)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(18) 活性成分が、ビタミン類、アミノ酸、アミノ酸誘導体、カロチノイド、植物抽出物および健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わされた複数の成分である前記(12)～(17)のいずれか一項記載の錠剤の製造方法。

#### 【0023】

(19) シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、または $\gamma$ -シクロデキストリンである前記(12)～(18)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(20) 錠剤が口腔内速崩壊錠である前記(12)～(19)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

#### 【0024】

(21) 錠剤が口腔内で40秒以内に崩壊する錠剤である前記(12)～(20)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(22) 錠剤硬度が3kg以上である前記(12)～(21)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

#### 【0025】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の錠剤、好ましくは口腔内速崩壊錠は、活性成分とシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する混合物を打錠して得られる。

本発明に使用するシクロデキストリンとしては、例えば $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリンがあげられ、 $\beta$ -シクロデキストリンが好ましい。

#### 【0026】

本発明に使用するシクロデキストリン誘導体としては、前述のシクロデキストリン骨格を有する高分子であり、特に制限はないが、例えばW098/55148号公報に記載の誘導体があげられる。具体的には、シクロデキストリンの水酸基の1個以上が、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、カルボキ

シアルコキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルもしくはヒドロキシアルコキシアルキルによって置換されている誘導体があげられる。

#### 【0027】

該アルキルおよびアルコキシのアルキル部分は、炭素原子1～6個をもつ直鎖および分枝の飽和炭化水素基が好ましく、例えばメチル、エチル、1-メチルエチル、1, 1-ジメチルエチル、プロピル、2-メチルプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルがあげられる。

シクロデキストリン誘導体としては、例えば米国特許第3, 459, 731号公報に記載されているようなポリエーテル類を含む。例えば、シクロデキストリンヒドロキシの1個以上の水酸基の水素が、炭素数1～6のアルキル、ヒドロキシ化された炭素数1～6のアルキル、カルボキシ化された炭素数1～6のアルキルもしくは炭素数1～6のアルキルオキシカルボニル化された炭素数1～6のアルキル基によって置換されているエーテル類、またはそれらの混合エーテル類を含む。そのような置換シクロデキストリンとしては、シクロデキストリンの1個以上の水酸基の水素が、好ましくは炭素数1～3のアルキル、ヒドロキシ化された炭素数2～4のアルキルもしくはカルボキシ化された炭素数1～2のアルキルによって、さらに好ましくは、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、カルボキシメチルもしくはカルボキシエチルによって、置換されているエーテル類があげられる。

#### 【0028】

また、シクロデキストリン誘導体としては、例えばスルホブチルシクロデキストリンを含む（米国特許第5, 134, 127号）。

シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体の平均粒子径は、特に制限がないが、例えば1～150  $\mu\text{m}$ 、好ましくは5～100  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは10～80  $\mu\text{m}$ 、特に好ましくは30～60  $\mu\text{m}$ である。平均粒子径は、例えばレーザー回折型粒度分布測定装置（HEROS&RODOS、日本電子社製）を用いて測定することができる。

#### 【0029】

また、密度としては、特に制限はないが、粉体を容器に静かに入れたときの容積を元に測定される密度（タッピング処理前の粉体密度）で、 $0.7\text{ g/ml}$ 以下が好ましく、 $0.6\text{ g/ml}$ 以下がより好ましく、 $0.5\text{ g/ml}$ 以下が特に好ましい。粉体を入れた容器に粉体容量の減少がなくなるまで振動を与えて得られる容積を元に測定される密度（タッピング処理後の密度）としては、 $0.80\text{ g/ml}$ 以下が好ましく、 $0.75\text{ g/ml}$ 以下がより好ましく、 $0.7\text{ g/ml}$ 以下が特に好ましい。タッピング処理前後の密度は、例えば見掛け比容積減少度測定器（RHK型タッピングマシーン、小西製作所製）を用いて測定することができる。タッピング条件としては、例えばシリンダー落差  $2\text{ cm}$ 、処理時間1分等の条件があげられる。

### 【0030】

シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体の水分含量は10重量%以下のものが好ましく、5重量%以下のものが好ましい。

該混合物中に占めるシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体の割合は、70重量%をこえ99.99重量%以下であり、75～99.9重量%が好ましく、80～99.0重量%がより好ましく、85～95重量%が特に好ましい。

### 【0031】

シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体は、単独または複数種を任意に混合して用いることができるが、シクロデキストリン単独で用いることが好ましい。

活性成分としては、特に制限はないが、例えばビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、植物エキスおよび健康食品素材などがあげられる。

### 【0032】

ビタミンとしては、例えばビタミンA、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、ビタミンK<sub>2</sub>、ビタミンD<sub>3</sub>、ピロロキノリンキノンなどがあげられる。

カロチノイドとしては、例えば $\beta$ -カロチン、 $\alpha$ -カロチン、ルテイン、ゼア

キサンチン、リコペン、アスタキサンチン、マルチカロチンなどがあげられる。

#### 【0033】

ミネラルとしては、カルシウム、マグネシウム、ドロマイト、マンガン、亜鉛、鉄、銅、セレン、クロム、硫黄、ヨウ素などがあげられる。

アミノ酸としては、例えばグリシン、アラニン等の脂肪族アミノ酸、バリン、ロイシン等の分岐鎖アミノ酸、セリン、スレオニン等のヒドロキシアミノ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸、アスパラギン、グルタミン等のアミノド、リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸、システイン、シスチン、メチオニン等の含硫アミノ酸、フェニルアラニン、チロシン等の芳香族アミノ酸、トリプトファン、ヒスチジン等の複素環式アミノ酸、またはプロリン、4-ヒドロキシプロリン等のイミノ酸などがあげられる。

#### 【0034】

アミノ酸誘導体としては、例えばアセチルグルタミン、アセチルシステイン、カルボキシメチルシステイン、アセチルチロシン、アセチルヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシプロリン、グルタチオン、クレアチン、S-アデニルメチオニン、グリシルグリシン、グリシルグルタミン、ドーパ、アラニルグルタミン、カルニチン、 $\gamma$ -アミノ酪酸などがあげられる。

#### 【0035】

植物エキスとしては、例えばアロエ、クロレラ、プルーン、プロポリス、アガリクス、高麗人参、イチョウ葉、ケール、レイシ、ノコギリヤシ、ウコン、クルクミン、梅肉エキス、ブドウ種子、松樹脂抽出物、発芽玄米、椎茸菌糸体、舐茶、甘茶、メシマコブ、ごま、にんにく、シャンピニオン、ガルシニア、マリアアザミエキス、シリマリン、セントジョーンズワート、桑葉、ギムネマシルベスタ、シソ、オオバコ、杜仲茶、ウーロン茶、クマザサ、グアバ、田七人参、シトラス、キャッツクロー、エゾウコギ、ベニコウジ、マカ、冬虫夏草、カミツレ、トウガラシなどがあげられる。

#### 【0036】

健康食品素材としては、例えばローヤルゼリー、食物繊維、プロテイン、ビフィズス菌、キトサン、健康酢、酵母、核酸、グルコサミン、レシチン、ポリフェ

ノール、卵黄油、フィトステロール、ドコサヘキサエン酸、動物魚介軟骨、スッポン、フォスファチジルセリン、ラクトフェリン、シジミ、エイコサペンタン酸、ゲルマニウム、酵素、ナットウキナーゼ、クレアチン、カルニチン、クエン酸、ラズベリーケトン、コエンザイム Q<sub>10</sub>、メチルスルホニルメタン、リン脂質結合大豆ペプチドなどがあげられる。

#### 【0037】

該混合物中に占める活性成分の割合は、0.01重量%以上30重量%未満であり、0.05～29重量%が好ましく、0.1～25重量%がより好ましく、1～20重量%がさらに好ましく、2～15重量%が特に好ましい。

活性成分の形状は特に制限はないが、微結晶または微粒子の形態にあるのが好ましく、平均粒子径としては、例えば1～100  $\mu\text{m}$ 、好ましくは5～80  $\mu\text{m}$ 、より好ましくは10～60  $\mu\text{m}$ 、特に好ましくは、30～50  $\mu\text{m}$ である。

#### 【0038】

本発明の錠剤は、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有し、必要に応じて活沢剤、糖類、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数成分を含有していてもよい。

滑沢剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、ステアリン酸や、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等のステアリン酸金属塩、ショ糖脂肪酸エステル又はグリセリン脂肪酸エステル粉末、硬化油脂等があげられる。

#### 【0039】

錠剤中で滑沢剤が成分全体に占める割合は、0～20重量%が好ましく、0.01～10重量%がより好ましく、0.05～5重量%が得に好ましい。

また、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有し、滑沢剤を含有しない混合物を打錠するに際し、滑沢剤が塗布された杵臼を用いて打錠して得られる、錠剤の表面のみに滑沢剤が塗布されているものが好ましい。錠剤中で、錠剤の表面に塗布された滑沢剤が錠剤成分全体に占める割合としては、0.01～5重量%が好ましく、0.05～3重量%がより好ましく

、0.1～2重量%が特に好ましい。

#### 【0040】

糖類としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば単糖類、二糖類、糖アルコールまたはオリゴ糖があげられる。

単糖類としては、例えばグルコース、キシロース、ガラクトース、フラクトースなどがあげられる。二糖類としては、たとえばトレハロース、蔗糖、乳糖、パラチノースなどがあげられる。糖アルコールとしては、例えばマルチトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトールなどがあげられる。オリゴ糖としては、例えばラフィノース、イヌロオリゴ糖（チコリオリゴ糖）、パラチノースオリゴ糖などがあげられる。

#### 【0041】

糖類の形状は特に制限はないが、微結晶または微粒子の形態にあるのが好ましく、平均粒子径としては、例えば1～100 $\mu$ m、好ましくは5～80 $\mu$ m、より好ましくは10～60 $\mu$ m、特に好ましくは、30～50 $\mu$ mである。

錠剤中で糖類が成分全体に占める割合は、0～29.9重量%が好ましく、0.1～25重量%がより好ましく、1～20重量%がさらに好ましく、2～15重量%が特に好ましい。

#### 【0042】

甘味剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等があげられる。

酸味料としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等があげられる。

#### 【0043】

結合剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、ゼラチン、プルラン等があげられる。

抗酸化剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、トコフェロール、塩酸システイン、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル等があげられる。

**【0044】**

着色剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等があげられる。

香料としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、レモンフレーバー、レモンライムフレーバー、グレープフルーツフレーバー、アップルフレーバー等があげられる。

**【0045】**

賦形剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等があげられる。

流動化剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、リン酸カルシウム、微粒二酸化ケイ素等があげられる。

**【0046】**

崩壊剤としては、食品に使用できるものであればその種類には特に制限はないが、例えば、コーンスターチ、バレイショデンプン等があげられる。

錠剤中で、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤がそれぞれ成分全体に占める割合は、0～25重量%が好ましく、0.01～20重量%がより好ましく、0.1～15重量%がさらに好ましく、1～10重量%が特に好ましい。

**【0047】**

本発明の錠剤は、錠剤のかけ、くずれなどが生じない硬度を有し、例えば直径方向の破壊強度を錠剤硬度計で測定した場合2kg以上が好ましく、3kg以上がより好ましく、4kg以上が特に好ましい。錠剤の硬度は、市販の錠剤破壊強度測定機、例えば、富山産業製TH-203CP型等により測定できる。

本発明の錠剤は、口腔内で、咀嚼なしに唾液により速やかに崩壊する口腔内速崩壊性の口腔内速崩壊錠であるのが好ましく、口腔内での崩壊時間としては、60秒以内が好ましく、40秒以内がより好ましく、30秒以内がさらに好ましく、20秒以内が特に好ましい。

**【0048】**



口腔内崩壊時間は、例えば複数の成人健常者、例えば5名が、錠剤を咀嚼なしに舌下に含み、錠剤が崩壊するまでの時間を複数回、例えば5回測定し、それら値の平均値により求めることができる。本発明の錠剤は、水なしで咀嚼しないで服用することができるが、服用するものの好みに応じて、水を用いおよび／または咀嚼して服用されてもよい。

#### 【0049】

本発明の錠剤の形状は、特に制限がないが例えば、丸錠、三角錠、砲丸錠、などがあげられる。本発明の錠剤の大きさは、特に制限がないが、例えば重さで0.1～2 g、直径で0.3～2.0 cmのものかあげられる。

本発明の錠剤は、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、必要に応じて糖類、活沢剤、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数成分を混合し混合物を得て、ついで該混合物を、例えばロータリー打錠機、油圧プレス機等の圧縮機で直接圧縮成型することにより得ることができる。

#### 【0050】

また、本発明の錠剤は、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、必要に応じて糖類、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数成分を混合し、滑沢剤は混合しないで混合物を得て、ついで該混合物を、滑沢剤が塗布された杵臼を有する、例えばロータリー打錠機、油圧プレス機等の圧縮機で直接圧縮成型することにより得ることができる。

#### 【0051】

混合物中の活性成分、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、糖類、活沢剤、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤および崩壊剤がそれぞれ成分全体に占める割合は、前述の錠剤中でそれぞれの成分が成分全体に占める割合と同様である。

本発明においては、該混合物を造粒等の全処理を行うことなく直接圧縮することで、所望の硬度および崩壊時間を有する錠剤が得られることを特徴とするが、

必要に応じて、これら混合物を造粒した後圧縮してもよい。

#### 【0052】

造粒方法としては、精製水、エタノール等を用いた湿式造粒法をあげることができ、一般の流動層造粒機、転動攪拌造粒機、押し出し造粒機等を用いて行うことができる。

圧縮成型法は、特に限定されないが、圧縮形成機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布し、滑沢剤が塗布された杵臼を有する圧縮成型機で滑沢剤を含有しない混合物を圧縮形成する、いわゆる外部滑沢打錠方法を用いるのが好ましい。

#### 【0053】

打錠の際の打錠圧は、錠剤の硬度、崩壊時間から任意に設定できる。

以下に具体的な実施例をあげる。

#### 【0054】

##### 【実施例】

##### 実施例 1

平均粒子径が  $49\ \mu\text{m}$ 、タッピング処理前の密度が  $0.46\ \text{g/ml}$  およびタッピング処理後の密度が  $0.72\ \text{g/ml}$  である  $\beta$ -シクロデキストリン（セルデックス B-100、日本食品加工社製）とマルトース（サンマルト S、林原商事社製）の配合を第 1 表に示すように調製し、ポリエチレン袋内で十分に混合した後、滑沢剤としてショ糖脂肪酸エステル（DK エステル F20W、第一工業製薬社製）を杵、臼に塗布し、単発打錠機（堅型成型機 6B-2M、菊水社製）を用いて直径  $15\ \text{mm}$ 、 $750\ \text{mg}$  の錠剤を打錠した。錠剤硬度がすべて  $5\ \text{kg}$  となるように打錠圧を調整した。

#### 【0055】

なお、錠剤強度は KHT-20N 硬度測定器（藤原製作所社製）を用いて計測した。

#### 【0056】

【表 1】

第 1 表

$\beta$ -シクロデキストン (重量%)	20	40	60	70	80	90	98
マルトース (重量%)	80	60	40	30	20	10	2

【0057】

口腔内速崩壊時間を、図 1 に示す。

【0058】

口腔内速崩壊時間は、 $\beta$ -シクロデキストリンの含量が 60 重量%まではその含量の増加と共に直線的に極めてわずかに減少するのに対し、70 重量%を越えるとその含量の増加と共に顕著に減少することがわかる。

【0059】

## 実施例 2

第 2 表に示す組成 A の組成で配合し、混合後、錠剤硬度が 3 kg となるように打錠圧を調整した以外は、実施例 1 と同様の方法で、 $\beta$ -シクロデキストリンを 71.33 重量%含有するビタミン C 入り錠剤 A を製造した。なお、 $\beta$ -シクロデキストリンはセルデックス B-100 (日本食品加工社製)、部分アルファ化澱粉は PCS FC-30 (旭化成社製)、乳糖 SUPER-TAB (旭化成社製)、ビタミン C (ロッシュビタミンジャパン社製)、リン酸水素カルシウム (太平化学産業社製)、オレンジフレーバー (長谷川香料社製)、スクラロース (三栄源エフエフアイ社製)、ショ糖エステル DK エステル F20W (第一工業製薬社製) を使用した。

【0060】

【表 2】

第 2 表

組成	配合 A (重量%)	配合 B (重量%)
$\beta$ -シクロデキストリン	71.33	0
部分アルファー化澱粉	0	71.33
乳糖	24.50	24.50
ビタミン C	3.06	3.06
リン酸水素カルシウム	1.02	1.02
オレンジフレーバー	0.10	0.10
スクラロース	0.03	0.03

【0061】

## 比較例 1

第 2 表に示す組成 B の組成で配合し、混合後、錠剤硬度が 3 kg となるように打錠圧を調整した以外は、実施例 1 と同様の方法で、部分アルファー化澱粉を 71.33 重量%含有するビタミン C 入り錠剤 B を製造した。

【0062】

## 実施例 3

実施例 2 で製造した錠剤 A および比較例 1 で製造した錠剤 B の口腔内速崩壊時間を測定した結果を第 3 表に示す。測定は、健常人 7 名で行った。

【0063】


【表 3】

第 3 表

錠剤	硬度	口腔内速崩壊時間
実施例 2 の錠剤 A	3 kg	15 秒
比較例 1 の錠剤 B	3 kg	120 秒

【0064】

錠剤 A の口腔内崩壊時間は平均 15 秒であり、優れた口腔内速崩壊性を示した



【0065】

【発明の効果】

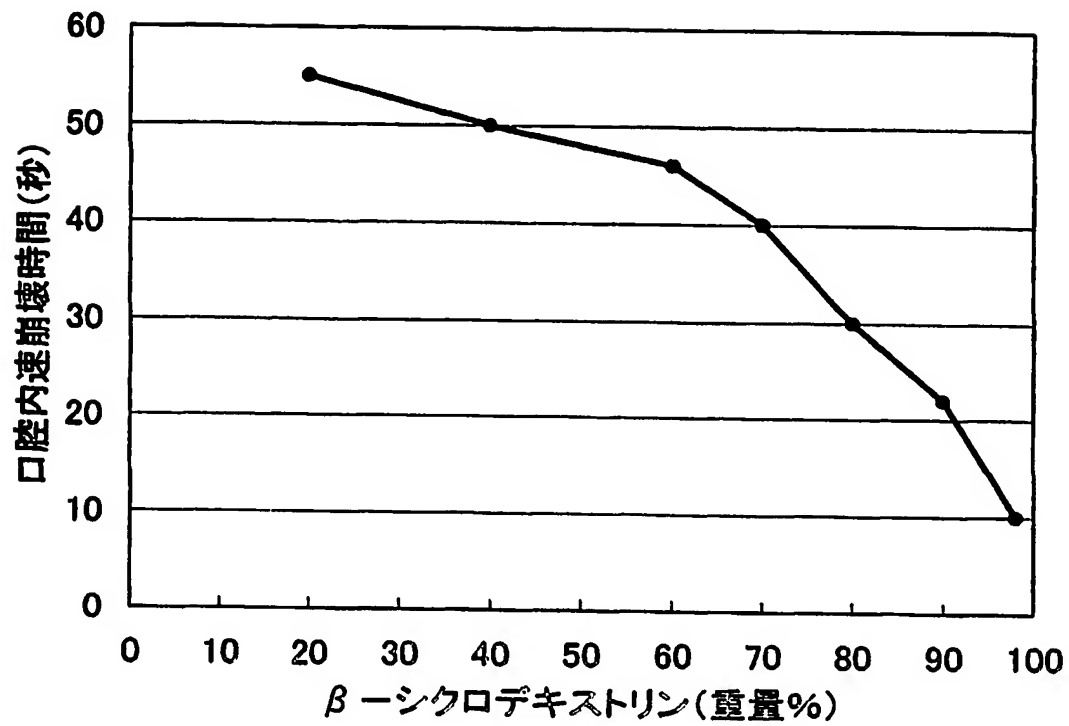
本発明によれば、口腔内で速やかに崩壊する錠剤およびその製造方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 錠剤中の $\beta$ -シクロデキストリン含量（重量%）と錠剤の口腔内速崩壊時間（秒）の関連を示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 口腔内で速やかに崩壊する錠剤およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤であって、該錠剤重量の70重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤並びに活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を混合し混合物を得て、ついで該混合物を圧縮成型して錠剤を製造する方法において、該混合物重量の70重量%を超える成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤の製造方法。

【選択図】 図1

特願 2003-194798

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏名

協和醗酵工業株式会社